

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference NUB-01-PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/012917	International filing date (day/month/year) 08 October 2003 (08.10.2003)	Priority date (day/month/year) 19 November 2002 (19.11.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61M 25/10		
Applicant NIHON UNIVERSITY		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.  <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of <u>6</u> sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 October 2003 (08.10.2003)	Date of completion of this report 12 July 2004 (12.07.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP2003/012917

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages \_\_\_\_\_ 5-9 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_ 1-4 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 26 March 2004 (26.03.2004)
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_ 1, 2, 4 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 26 March 2004 (26.03.2004)
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

- These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ 3, 5 \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/12917

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1, 2, 4	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1, 2, 4	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1, 2, 4	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### Claims 1, 2 and 4

Document 1: JP, 4-261668, A (TERUMO K.K.)

Document 2: WO, 01-66028, A1 (PLC MEDICAL SYSTEMS, INC.)

Document 3: JP, 2001-000448, A (HITACHI, LTD.)

Documents 1-3 are documents indicating the general state of the art in the relevant technical field, and none of these documents describes or suggests stroke means that causes a guide wire to stroke in concert with a heartbeat based on a detection signal from a pulse detection means.

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

29 JUL 2004	
WIPO	PCT

出願人又は代理人 の書類記号 NUB-01-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/12917	国際出願日 (日.月.年) 08.10.2003	優先日 (日.月.年) 19.11.2002
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61M25/10		
出願人(氏名又は名称) 学校法人 日本大学		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。  <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>6</u> ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 08.10.2003	国際予備審査報告を作成した日 12.07.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  松永 謙一  電話番号 03-3581-1101 内線 3344	3E 2925

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 5-9 ページ、出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 1-4 ページ、26.03.2004 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 1, 2, 4 項、26.03.2004 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 図面 第 1-8 ページ/図、出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☒ 請求の範囲 第 3, 5 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲 1, 2, 4 請求の範囲	有 無
進歩性(IS)	請求の範囲 1, 2, 4 請求の範囲	有 無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲 1, 2, 4 請求の範囲	有 無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

請求の範囲 1, 2, 4

文献1: J P 4-261668 A (テルモ株式会社)

文献2: WO 01/66028 A1 (PLC MEDICAL SYSTEMS, INC.)

文献3: J P 2001-000448 A (株式会社日立製作所)

文献1-3は、当該技術分野における一般的技術水準を示す文献であって、これらの文献には、脈動検出手段の検出信号に基づきガイドワイヤを心臓の脈動に動機させてストロークさせるストローク手段が記載も示唆もされていない。

## 明 細 書

## 注入療法用装置

## 5 技術分野

本発明は、血管内に挿入されて、心筋などの治療のために、経管的薬剤及び細胞の投与や治療器具の供給が可能なバルーンカテーテルを備えた注入療法用装置に関する。

## 10 背景技術

従来、様々な病気に対して、低侵襲的治療方法を追求するために種々のバルーンカテーテルが開発されてきたが、これらの経管的治療器としてのバルーンカテーテルは本管血流を一時的又は半永久的に閉塞して、発生した異常な状態を検査又は改善することを目的としている。例えば、経皮経管冠状動脈形成術などで使用される従来のバルーンカテーテルとしては、例えば、特開平5-285222号公報に記載のようなものがあるが、拡張されるバルーンは、主として血管の狭窄部を拡張する目的に使用される。

また、心筋梗塞を発症又は発症のおそれのある心筋に対し、薬剤や細胞又は治療器具（注射針など）などを注入する際には、外科的に開胸して直接的に薬剤等を投与するか、又は、下大静脈を通じて経皮的に心腔内にカテーテルをアプローチし、心筋近傍までカテーテル先端部を接近させてカテーテル越しに心筋に注射針を打ち込み薬剤や万能細胞等を投与する注入療法が検討されている。

なお、この注入療法で使用される従来のカテーテルは、血管の閉塞を目的としていないことから、バルーンを使用しないタイプのカテーテルである。また、カテーテルは、通常、ガイドワイヤにて目的の位置まで誘導される。

しかし、上記心筋への注入治療のために、外科的に開胸し直接的に薬剤などを心筋組織に投与する方法は、全身麻酔下で開胸し体外循環を用いて一度心臓を停止させなければならないので、患者にとっては非常に高い侵襲がある。

また、経皮的に心腔内にカテーテルをアプローチしカテーテル越しに心筋に針を打ち込んで薬剤等を投与する注入療法では、拍動する心臓内部に対し、堅く太いガイディングカテーテルを固定させる必要があることから、心腔内の腱索を傷つけて術後の後遺症を招いてしまうおそれがある。

- 5      このように、今までの技術を駆使した心筋組織に対する注入治療は不完全なものであり、従来から虚血部の血流回復による、心筋梗塞症に対する根本的で、より有効な治療手段が求められていた。しかしながら、心筋梗塞を引き起こす虚血部の改善だけでなく、体内の治療を要する体腔周辺の患部に直接かつ局所的に必要な薬剤などを供給させる手段がないというのが現状である。
- 10      本発明は、上記のような点に着目したもので、新たな治療方法を発明し、その発明した治療方法に好適なカテーテル及び注入療法用装置を提供することを課題とするものである。

#### 発明の開示

- 15      本発明者らは、ガイディングカテーテル等の手段を用いて、患部以外の部位を侵襲することなく目的の箇所効果的に薬剤を経管的に到達させる手段及び方法について鋭意検討した結果、ガイディングカテーテル内に挿入し体内の目的部位に到達させることができる細径のカテーテルで、しかも、本来の血流を遮断することなく限られた局所部位に遮断領域（閉塞領域）を作り、そこから逆行性に治療に必要な薬剤等を当該局所部位だけに注入することが出来るバルーンカテーテルが、上記新たな治療方法の課題を解決するのに好適であることを見出し、本発明をなすに至ったものである。
- 20

- そして、上記課題を解決するために、本発明は、少なくとも本管血流は温存し、かつ2つのバルーンの間血流本管から遮断された閉塞領域を作り、その閉塞領域に対し、薬剤・細胞・治療器具等の治療方法に応じたものを供給するためのカテーテル及び注入療法用装置を提供するものである。
- 25

すなわち、本発明のうち請求の範囲第1項に記載した発明は、バルーンカテーテルと、バルーンカテーテルのガイド用ルーメンに挿入されるガイドワイヤと、心臓の脈動を検出する脈動検出手段と、脈動検出手段の検出信号に基づき上記ガ



イドワイヤを心臓の脈動に同期させてストロークさせるストローク手段とを備え、

上記バルーンカテーテルは、1本のカテーテル本体内に軸方向に沿って延びる複数のルーメンが形成されると共に、そのカテーテル本体に対し外径方向に拡張可能な2つのバルーンが軸方向に並んで配設された、血管内挿入用のバルーンカ

5 テーテルであって、

上記複数のルーメンは、

上記2つのバルーンの間でカテーテル本体の外部に連通する注入口が開口し当該注入口を介してカテーテル本体の外部に薬剤・細胞・治療器具等を供給可能な注入用ルーメンと、

10 上記2つのバルーン内部にそれぞれ連通して当該バルーンの拡張を制御するためのバルーン用ルーメンと、

カテーテル本体先端部に対し上記2つのバルーン群の位置よりも遠位及び近位の位置でそれぞれカテーテル本体外部に連通して、2つのバルーンで形成される閉塞空間をバイパスして血液の流通を可能とするバイパス用ルーメンと、

15 カテーテル本体を目的位置まで誘導するガイドワイヤーが挿入されるガイド用ルーメンと、を備え、

上記ガイド用ルーメンが、上記2つのバルーン群の位置よりも遠位及び近位の位置でそれぞれカテーテル本体外部に連通することで上記バイパス用ルーメンも兼ねることを特徴とする注入療法用装置を提供するものである。

20 本発明によれば、2つのバルーンを拡張することで、当該2つのバルーン間によって血管内に独立した閉塞空間が形成され、その閉塞空間という局所部分に対してのみ、注入口から薬剤などが供給可能となる。したがって、当該閉塞空間に分枝血管が接続していれば、上記薬剤などが分枝血管に注入され、当該分枝血管を通じて患部まで薬剤などを供給することが可能となる。勿論、閉塞空間を構成する血管壁面部分が患部であれば、その局所的な患部に対してのみ必要とする薬

25 剤などの供給が可能となる。

なお、注入用ルーメンを負圧として、注入口から供給した薬剤等、閉塞空間内にある物質を、注入口から吸引・除去することも可能である。

また、バルーンで血管を閉塞しても、バイパス用ルーメンを通じて血液の流通

が確保されるので、保存療法などのために、上記バルーンで血管を所定時間、閉塞しても、当該血管内の血液の流通が確保可能となる。

また、独立したバイパス用ルーメンが不要となるので、その分、カテーテル本体内のルーメン数を減らすことが可能となり、その分上記バイパス用ルーメンの

5 開口断面積を広くすることが可能となる。

また、ガイドワイヤを心臓の脈動に同期させてストロークさせることによるバイパス用ルーメン内のポンピング作用で、バイパス用ルーメンによる血液循環の効率が向上する。

ここで、様々な因子、薬剤、細胞等を注入することによって、失われた心筋や  
10 血管などの細胞を再構成することができれば、根本的な意味での病態の改善が図ることができる。そして、本発明の適用が好適な治療方法である、冠状静脈経由でいけば血流の逆行性に虚血部位等へ様々な因子や薬剤及び細胞を注入し臓器に実質的に治療を施すという臓器へのアプローチの概念は、従来知られてはいない。

次に、請求の範囲第2項に記載した発明は、請求の範囲第1項に記載した構成  
15 に対し、上記2つのバルーン内部に一つのバルーン用ルーメンが連通していることを特徴とするものである。

本発明によれば、2つのバルーンを拡張するためのルーメンが一つで済むので、その分、カテーテル本体内のルーメン数を減らすことが可能となり、その分上記バイパス用ルーメンの開口断面積を広くすることが可能となる。

20 次に、請求の範囲第4項に記載した発明は、請求の範囲第1項又は請求の範囲第2項のいずれかに記載した構成に対し、冠状静脈に挿入されるカテーテルであることを特徴とするものである。

本発明によれば、冠状静脈経由でいけば血流の逆行性に虚血部位等の患部に対し様々な因子や薬剤及び細胞を注入し臓器に実質的に治療を施すという、従来知  
25 られていない臓器へのアプローチが可能となる。

すなわち、2つのバルーンで形成した閉塞空間に接続する分枝血管を介して目的とする心筋組織に対してのみ万能細胞や薬剤を投与することが可能となる。この場合には、直接的に対象とする心筋組織までカテーテルを挿入する必要はない。

日本国 26. 3. 2004

## 請求の範囲

1. (補正後) バルーンカテーテルと、バルーンカテーテルのガイド用ルーメンに挿入されるガイドワイヤと、心臓の脈動を検出する脈動検出手段と、脈動検出手段の検出信号に基づき上記ガイドワイヤを心臓の脈動に同期させてストロークさせるストローク手段とを備え、
- 5 上記バルーンカテーテルは、1本のカテーテル本体内に軸方向に沿って延びる複数のルーメンが形成されると共に、そのカテーテル本体に対し外径方向に拡張可能な2つのバルーンが軸方向に並んで配設された、血管内挿入用のバルーンカテーテルであって、
- 10 上記複数のルーメンは、
- 上記2つのバルーンの間でカテーテル本体の外部に連通する注入口が開口し当該注入口を介してカテーテル本体の外部に薬剤・細胞・治療器具等を供給可能な注入用ルーメンと、
- 上記2つのバルーン内部にそれぞれ連通して当該バルーンの拡張を制御するためのバルーン用ルーメンと、
- 15 カテーテル本体先端部に対し上記2つのバルーン群の位置よりも遠位及び近位の位置でそれぞれカテーテル本体外部に連通して、2つのバルーンで形成される閉塞空間をバイパスして血液の流通を可能とするバイパス用ルーメンと、
- カテーテル本体を目的位置まで誘導するガイドワイヤーが挿入されるガイド用ルーメンと、を備え、
- 20 上記ガイド用ルーメンが、上記2つのバルーン群の位置よりも遠位及び近位の位置でそれぞれカテーテル本体外部に連通することで上記バイパス用ルーメンも兼ねることを特徴とする注入療法用装置。
2. (補正後) 請求の範囲第1項において、
- 25 上記2つのバルーン内部に一つのバルーン用ルーメンが連通していることを特徴とする注入療法用装置。
3. (削除)
4. (補正後) 請求の範囲第1項又は第2項のいずれかにおいて、
- 冠状静脈に挿入されるカテーテルであることを特徴とする注入療法用装置。

5. (削除)